ÜBER DIE AUSSCHEIDUNG VON AMINOSTICKSTOFF IM HARNE BEI KRAMPFANFÄLLEN

STANFORD UNIVERSITY LIBRARY
JUN 22 1921

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER

DOKTORWÜRDE IN DER GESAMTEN MEDIZIN

VERFASST UND

EINER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER KGL. BAYR.
LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT
ZU MÜNCHEN

VORGELEGT

VON

GEORG KEMPNER
WARSCHAU

VERLAGSBUCHHANDLUNG VON JULIUS SPRINGER IN BERLIN
1912

GEDRUCKT MIT GENEHMIGUNG DER MEDIZINISCHEN
FAKULTÄT DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN, IM JULI 1912.

DEKAN: HERR PROFESSOR M. v. GRUBER.
REFERENT: HERR PROFESSOR E. KRAEPELIN.

1. Einleitung.

Seit längerer Zeit haben die Untersuchungen vieler Forscher darauf abgezielt, das Wesen der Epilepsie und die Ursachen des epileptischen Anfalles aufzukären. Mehr und mehr verbreitete sich die Ansicht, daß man die die Epilepsie auslösenden Momente in Stoffwechselstörungen zu suchen habe. Es wurden toxische Substanzen im Blute der Epileptiker vermutet, deren Kumulierung den epileptischen Krampfanfall auslösen sollte, und man nahm an, daß diese schädlichen Stoffe während des Anfalles aus dem Organismus ausgeschieden würden. Man suchte daher diese schädlichen Stoffwechselprodukte, die hypothetischen Toxine in den postparoxysmal sezernierten Harnportionen der Epileptiker nachzuweisen.

Über die Zusammensetzung des postparoxysmalen epileptischen Harnes liegen zahlreiche Untersuchungen vor, von denen die nachstehende Übersicht in großen Umrissen ein Bild geben soll. Wir verzichten hier darauf, alle einzelnen Arbeiten aufzuführen und verweisen in dieser Hinsicht auf das Sammelreferat von Allers. Hier sollen nur die hervorstehendsten Züge der postparoxysmalen Stoffwechselstörung angemerkt werden.

Dem epileptischen Anfalle folgt eine Vermehrung der Harnmenge, die einer Wasserretention vor dem Anfalle entspricht (Rohde). Die Reaktion des postparoxysmalen Harnes ist viel saurer, als die des normalen. Benedicenti, Blanda, Kauffmann und besonders Rohde haben die Acidität etwa doppelt so groß gefunden, wie bei normalen Individuen.

Was die Ausscheidung des Stickstoffes während des Anfalles betrifft, so gingen die Anschauungen der Autoren sehr lange Zeit auseinander. Wir können heute es als vollkommen gesichert hinstellen, daß in der postparoxysmalen Periode eine Zunahme der Stickstoffausfuhr stattfindet. Diese Erscheinung findet sich aber nicht bei allen Kranken und nicht nach allen Anfällen in gleicher Stärke. In diese ziemlich

verwickelten Verhältnisse brachten die eingehenden Untersuchungen Rohdes Klarheit, indem dieser Forscher zeigen konnte, daß der epileptische Organismus vor dem Anfalle Stickstoff retiniert; die Retention erreicht ihr Maximum unmittelbar vor dem Anfalle selbst; nach dem Anfalle steigt die Stickstoffausscheidung so weit, daß die Bilanz sogar negativ werden kann. Die Harnstoffbildung ist dagegen durch die Anfälle gar nicht beeinträchtigt; der Prozentgehalt an Harnstoff (bezogen auf den Gesamtstickstoff) hält sich auch nach den Anfällen in den normalen Grenzen.

Ammoniak wurde von allen Forschern, so von Krainsky, Tintemann, Kauffmann und Rohde stets nach den Anfällen (bei saurer Reaktion des Harnes) stark vermehrt gefunden. Es muß diese Vermehrung des Ammoniaks als Ausdruck der bestehenden starken Acidose angesehen werden. Die von Haig und nach ihm besonders von Krainsky behauptete präparoxysmale Verminderung der Harnsäure wurde von neueren Forschern nicht bestätigt, hingegen zieht der epileptische Anfall meist eine Vermehrung der Harnsäure (und nach Masoin auch der Purinbasen) nach sich. Eine präparoxysmale Vermehrung beschreibt Tintemann. Parallel der Vermehrung der Harnsäure nach dem Anfalle geht auch eine Vermehrung der Phosphorsäure (Alessi, Lépine und Jacquin, Mendel, Masoin, Rohde). S. Loewe konnte ferner feststellen, daß der anorganische Phosphor nicht regelmäßig vermehrt sei, daß hingegen der organische in relativ und absolut größerer Menge nach dem Anfalle ausgeschieden werde. Die vermehrte Ausscheidung der Phosphorsäure dürfte dieselbe Ursache haben, wie die der endogenen Harnsäure, indem beide Substanzen im Nucleinmolekül enthalten sind.

Die vermehrt ausgeschiedene Phosphorsäure ist auch mit eine Ursache der größeren Acidität des postparoxysmalen Harnes. Dieselbe wird aber auch außerdem noch durch eine Anzahl pathologischer Bestandteile gesteigert, deren Auftreten der Ausdruck eines Sauerstoffmangels während des Anfalles ist. In erster Linie ist es die Milchsäure, deren Vorkommen zuerst von Araki, dann von Inouye und Saiki beschrieben wurde, und die auch Rohde als Zink- und Lithiumsalz isolieren konnte.

Auch Kreatin und Kreatinin werden postparoxysmal in größerer Menge als normal ausgeschieden, worüber Skutetzky ausführliche Untersuchungen angestellt hat.

Eine besondere Aufmerksamkeit beanspruchen die neuerdings publizierten Untersuchungen von S. Loewe über die Kolloide des Harnes. Loewe kommt in seinen Ausführungen zu dem Schlusse, daß die Toxizität des epileptisches Harnes erhöht sei und daß die toxischen Stoffe sich in dem Adialysat des Harnes und besonders in

dessen alkoholunlöslicher Fraktion vorfinden. Besonders beteiligen sich dabei phosphorhaltige organische Verbindungen.

Von Interesse für die Frage nach der Genese des epileptischen Anfalles sind die Resultate, die Rohde bei der Untersuchung der präparoxysmal sezernierten Harnportionen erhalten hat. Diese ergaben unter anderem das Auftreten einer größeren Menge von ätherlöslichen Säuren. Die Identifikation dieser ätherlöslichen Säuren ist bisher nicht gelungen (Rohde, Allers). Milchsäure hat sich in dem sauren Ätherextrakt des präparoxysmalen Harnes nicht nachweisen lassen; wenn sie auch vorhanden sein sollte, so dürfte sie nach Allers jedenfalls nicht die ganze Menge der ätherlöslichen Säuren ausmachen.

Man kann vermuten, daß sich unter denselben vielmehr eine stickstoffhaltige Verbindung befinden dürfte, „was aus dem Umstande hervorgeht, daß der Stickstoffwert des Ätherextraktes viel größer ist, als der gefundenen Hippursäure entspricht, und auch an den Tagen, an welchen eine Zunahme der ätherlöslichen Säuren statthat, höher als an den normalen, ohne daß dabei die Hippursäure vermehrt wäre" (Allers).

Unsere eigenen Versuche befassen sich mit der Bestimmung des Aminostickstoffes im Harne der Epileptiker und solcher Kranken, die an epileptiformen Anfällen litten. Den Ausgangspunkt unserer Untersuchung bildete der Gedanke, daß die Zunahme des Stickstoffes in dem sauren Ätherextrakt des präparoxysmalen Harnes möglicherweise auf der Ausscheidung von aminostickstoffhaltigen Substanzen beruhen könnte. Diese Vermutung gründete sich zum Teil auf die Untersuchungen von Knoop. Dieser Forscher konnte zeigen, daß bei Verfütterung von α-Ketonsäuren eine Amidierung im Tierkörper stattfindet; auch α-Oxysäuren können unter Bildung von Aminosäuren Ammoniak anlagern.

So geht die β-Benzylbrenztraubensäure $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2\,CO \cdot COOH$ nach Knoops Untersuchungen über in die entsprechende Aminosäure $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CHNH_2 \cdot COOH$.

Diese Hoffnung allerdings hat sich nicht erfüllt. Eine ständige Vermehrung des Aminostickstoffes in den präparoxysmalen Harnportionen ließ sich nicht feststellen. Hingegen ergaben unsere Versuche immerhin einige interessante Resultate. Bevor wir an die Darlegungen derselben gehen und an die Diskussion der einzelnen Versuche wird es sich empfehlen, über die angewandte Methode, sowie über die bisher über den Aminostickstoff des Harnes vorliegenden Untersuchungen kurz zu berichten.

2. Methodik.

Während man in früherer Zeit zum Zwecke des Nachweises und der Bestimmung der Aminosäuren des Harnes darauf angewiesen war,

dieselben mit Hilfe von β-Naphthalinsulfochlorid (Fischer und Bergell) oder von Phenylisocyanat bzw. Naphthylisocyanat (Neuberg) zu isolieren, ist es den Arbeiten von Sörensen zu verdanken, daß wir heute über eine weitaus bequemere Methode der quantitativen Bestimmungen dieser Substanzen verfügen.

Die Methode von Sörensen ist von Henriquez sowie von Frey und Gigon weiter ausgebaut worden. Wir haben uns bei unseren Versuchen an die Anordnung der beiden letztgenannten Autoren gehalten Das Prinzip der Methode ist kurz das folgende:

Aus dem alkalisch gemachten Harne wird das Ammoniak mittels eines kräftigen Luftstromes (nach Folin-Spiro) ausgetrieben und in dem derart von Ammoniak befreiten Harne werden die Aminosäuren durch Titration bestimmt. Und zwar beruht die Bestimmung auf der Reaktion zwischen Aminosäuren und Formaldehyd.

Wenn man nämlich eine Lösung von Aminosäuren mit einer neutralen Lösung von Formaldehyd zusammenbringt, so entsteht durch Anlagerung des Aldehyds an die Aminogruppe eine Methylenverbindung. Während nun die Aminosäuren neutral reagieren, weil die Carboxylgruppe und die Aminogruppe sich gegenseitig in ihrer Wirkung aufheben, tritt nach Zusatz von Formaldehyd infolge der Besetzung der Aminogruppe durch den Aldehyd die saure Reaktion der Carboxylgruppe hervor. Die Reaktion zwischen Aminosäure und Formaldehyd verläuft nach folgender Gleichung:

$$\begin{aligned} &R \cdot CH \cdot NH_2 + H \cdot C\,OH \\ &\quad\;| \\ &\quad C{-}OOH \\ = &\,R \cdot CH \cdot N \cdot CH_2 + H_2O; \\ &\quad\;| \\ &\quad C{-}OOH \end{aligned}$$

Man kann somit durch Titration mit Normallauge nach dem Versetzen mit neutralem Formaldehyd die Menge der dadurch frei gemachten Carboxylgruppen bestimmen. Da je eine Aminogruppe einer Carboxylgruppe das Gleichgewicht hält, erlaubt die Bestimmung der letzteren die der ersteren.

Das Kreatin, welches, wie wir sahen, nach dem epileptischen Anfall vermehrt ausgeschieden wird und das eine Aminogruppe enthält, reagiert mit Formaldehyd nicht (Jaffe[1])), wovon wir uns auch selbst durch eigene Versuche überzeugt haben. Die Kreatinvermehrung kommt also für unsere Resultate nicht in Betracht. Daß außer den Aminosäuren auch andere Körper, die möglicherweise auch im Harne vorkommen, mit Formaldehyd reagieren, geht aus den jüngst ver-

[1]) Berichte d. Deutsch. chem. Gesellschaft **35**, 2896. 1902.

öffentlichten Untersuchungen Cramers hervor, der eine Anlagerung von Formaldehyd an Adrenalin beobachtete; dies ist um so bemerkenswerter als es sich beim Adrenalin um eine am Aminostickstoff methylierte Verbindung (Methylaminäthanolbrenzcatechin) handelt. Ferner könnten peptidartige Stoffe für den Ausfall der Titrationen in Betracht kommen (s. w. u.). Es darf überhaupt nicht außer acht gelassen werden, daß „ein Beweis dafür, daß diejenige Fraktion der stickstoffhaltigen Bestandteile des Harnes, die vielfach schlechtweg als Aminosäurefraktion bezeichnet wird, . . . gänzlich oder auch nur im wesentlichen aus Aminosäuren besteht, derzeit noch nicht geliefert ist“ (O. Neubauer).

Demnach könnten auch andere Aminogruppen tragende, vielleicht auch am Aminostickstoff methylierte Verbindungen bei der Formoltitration mitbestimmt werden.

Die Einzelheiten des Verfahrens sind folgende: Der Harn wurde an anfallsfreien Tagen in 24stündiger Menge gesammelt und im Eisschrank aufbewahrt. In einigen Vorversuchen bestimmten wir auch besonders in 12stündigen Portionen des Nacht- und Tagesharnes den Gehalt an Aminostickstoff, wobei sich aber keine Unterschiede erwiesen. Um sicher zu gehen, daß an Anfallstagen der Harn wirklich zur Zeit des Anfalls abgegrenzt wurde, erhielt das Personal die Anweisung, den Harn an allen, auch den anfallsfreien Tagen in möglichst kleinen Portionen zu sammeln. Die Vereinigung zu größeren Mengen wurde jedesmal erst vor der Untersuchung vorgenommen. Es erscheint uns dies von Wichtigkeit besonders für die Untersuchung des postparoxysmal gelassenen Harnes, weil erstens die Möglichkeit besteht, daß vor dem Anfall sezernierter, aber zur Zeit des Anfalles noch in der Blase enthaltener Harn sich mit dem postparoxysmal sezernierten vermischt, und zweitens die Störungen möglicherweise rasch verschwinden könnten und durch die Verdünnung mit später sezerniertem, normalen Harn die Deutlichkeit der Resultate beeinträchtigt werden könnte. Hinsichtlich der ersten Möglichkeit sei auf einen Befund beim Fall IX verwiesen, wo während des Anfalles Harn verloren ging und in der geringen postparoxysmal gelassenen Menge die von uns gefundene Erscheinung besonders deutlich hervortrat. An Anfallstagen wurde der Harn vor dem Anfall getrennt gesammelt und dann die post- und präproxysmalen Portionen einzeln der Untersuchung unterworfen. Jedesmal wurden Parallelbestimmungen des Gesamtstickstoffes der untersuchten Harnportionen nach Kjeldahl gemacht. Die eigentliche Bestimmung gestaltet sich folgerndemaßen:

50 ccm des zu untersuchenden Harnes werden in eine hohe Waschflasche mit eingeschliffenem Stopfen abgemessen, mit 1,5 g Baryumhydroxyd versetzt und 10—20 ccm absoluten Alkohols hinzugegeben, um das Schäumen zu verhindern. Hinter die Waschflasche wurde eine zweite, die konzentrierte Schwefelsäure enthielt, geschaltet. Vor

das den Harn enthaltende Gefäß wurde ein möglichst hohes Absorptionsgefäß gelegt, welches mit 25 ccm $\frac{n}{10}$-Schwefelsäure und einigen Tropfen einer 1 proz. Methylorangelösung beschickt und mit Wasser aufgefüllt wurde. Das ganze System wurde mit einer Wasserluftpumpe verbunden und 6 Stunden lang ein starker Luftstrom durchgesaugt. Entgegen der Angaben von Fuchs konnten wir bei unseren Vorversuchen uns von einer wesentlichen Zunahme des Ammoniaks bei länger dauernder (8 bis 12stündiger) Durchlüftung nicht überzeugen und halten daher mit Frey und Gigon eine 6stündige Durchlüftung für ausreichend. Dabei wird aus der alkalischen Lösung das ganze Ammoniak in die Vorlage übergetrieben und dort aufgefangen. Um mehrere Bestimmungen gleichzeitig durchzuführen, bedient man sich mit Vorteil einer Anordnung, bei der man mittels eines T-Rohres, dessen Querbalken mehrere Ansatzröhren trägt, eine Reihe von Versuchen an eine Pumpe anschaltet. Mittels Quetschhähnen an den Verbindungsschläuchen gelingt es den Luftstrom an allen Flaschen gleich stark zu erhalten. Nach 6stündiger Durchlüftung wird der Inhalt des den Harn enthaltenden Standgefäßes quantitativ in einen Meßkolben von 250 ccm übergeführt und mit destilliertem Wasser bis zur Marke aufgefüllt. Die Flüssigkeit wird durchgeschüttelt, absitzen gelassen und filtriert. (Da manchmal der feine Barytniederschlag das Filter passiert, empfiehlt es sich, dichte Filter anzuwenden; als rasch und sicher filtrierend bewährten sich uns die Filter Nr. 598 von Schleicher & Schüll.)

Von dem Filtrate werden dann zwei Portionen zu je 100 ccm abgemessen, welche somit je 20 ccm des Harnes entsprechen. In der einen wird mit $\frac{n}{10}$-Salzsäure unter Verwendung von Rosolsäure als Indikator die zur genauen Neutralisation notwendige Menge Säure bestimmt. Zu der 2. Portion wird dann die auf diese Weise gefundene Menge $\frac{n}{10}$-Salzsäure zugesetzt; 10 ccm des käuflichen (40%) Formaldehyd werden mit Natronlauge gegen Phenolphthalein bis zur deutlichen Rosafärbung versetzt, zu der neutralen Lsöung zugegeben, und die Flüssigkeit gut durchgemischt, wobei die Rosafärbung wieder verschwindet. Nunmehr wird die Harn-Formaldehydmischung mit $\frac{n}{10}$-Natronlauge bis zur deutlichen Rotfärbung titriert.

Aus den verbrauchten Kubikzentimeter $\frac{n}{10}$-Lauge läßt sich die Menge des vorhandenen Aminosäurestickstoffes durch einfache Berechnung ermitteln, da ein 1 ccm $\frac{N}{1}$-Natronlauge ja 0,014 g Stickstoff entspricht.

Im Sommer setzten wir etwas Carbolsäure zu, um der eventuellen Zersetzung vorzubeugen; auch empfiehlt es sich bei hoher Außentemperatur mehr als 10 ccm Alkohol zuzugeben, weil derselbe sonst während des Versuches abdunstet und die Flüssigkeit zu stark schäumt.

Es hat sich bei unseren Vorversuchen gezeigt — worin wir uns mit den Befunden anderer Autoren in Übereinstimmung wissen — daß die Art der Kost die Menge des ausgeschiedenen Aminostickstoffes anscheinend nicht beeinflußt. Auch scheinen die Tagesschwankungen dieses Harnbestandteiles jedenfalls keine erheblichen zu sein, da wir im Nacht- wie im Tagesharn annähernd dieselben Werte fanden. Es dürfte also bei normalen Ausscheidungsverhältnissen in beliebig großen und zu beliebiger Stunde des Tages entnommenen Harnportionen dieselbe Prozentzahl von Aminostickstoff sich finden.

In unseren Tabellen haben wir die formoltitrierbare Stickstoffraktion sowohl in Beziehung gesetzt zu der Gesamtstickstoffausscheidung des Tages als zu dem Stickstoffgehalt der jeweils untersuchten Harnportion.

3. Die Ausscheidung von Aminostickstoff.

Wir wollen nun noch die bisher vorliegenden Untersuchungen über die Ausscheidung von Aminosäuren (bzw. formoltitrierbaren Substanzen) kurz zusammenstellen.

Die Untersuchungen von Embden haben zuerst gezeigt, daß in dem normalen Harne Aminosäuren sich vorfinden. Seither haben sich verschiedene Autoren bemüht, die Menge der im normalen Harn enthaltenen Aminosäuren festzustellen. Da die Autoren mit ganz verschiedenen Methoden arbeiteten, bekamen sie auch divergente Resultate. So behauptete z. B. Pfaundler, der Aminosäurestickstoff betrage 4,8% des Gesamtstickstoffes, nach Krüger und Schmid schwankt der Aminostickstoff des normalen Harnes zwischen 2,5—6%, Henriquez nimmt 2,2%, Yoshida nur 0,5—2% als bei gesunden Menschen zulässig an. Die beiden letzten Zahlen halten Falk und Hesky als annähernd maßgebend. Die drei zuletztgenannten Forscher arbeiteten mit der gleichen Methode der Formoltitration, was bei den anderen nicht der Fall war. Falk und Hesky nehmen wiederum die Grenzen etwas höher an. W. Frey, der sich mit der Aminostickstoffausscheidung bei Leberkrankheiten beschäftigt hat, ist anderer Meinung. Da seiner Ansicht nach die Aminostickstoffausscheidung ganz unabhängig von der allgemeinen Stickstoffausscheidung verläuft, betrachtet er die Methode der Berechnung des Aminostickstoffes in Prozenten des Gesamtstickstoffes des Harnes als unannehmbar und meint, der Mensch scheide in normalen Verhältnissen 0,2—0,5 g Aminosäurestickstoff innerhalb von 24 Stunden aus. Die prozentuale Berechnung aber könne nur bei Betrachtung der gesamten Stickstoffausfuhr einen Wert haben. Wenn

Stickstoff in großen Mengen ausgeschieden wird, so kann der Aminostickstoff nach Frey bloß 4% ausmachen, bei niedriger Stickstoffausfuhr aber bis 8% steigen.

Die Untersuchungen von Frey, Friedr. von Müller und Brugsch haben ergeben, daß keine direkte Beziehung des Aminosäurestickstoffes zur Größe der Stickstoffeinfuhr und -ausfuhr besteht. Die Aminosäureausfuhr werde von dem Hunger, von Erhöhung der Fettzufuhr oder Kohlehydratezufuhr nicht beeinflußt. Immerhin erscheint die Menge der Aminosäuren bei stickstoffreicher Kost etwas größer als bei stickstoffarmer Diät.

Was die Aminosäurenausscheidung in pathologischen Zuständen betrifft, so liegen darüber viele Angaben vor. So hat v. Jacksch vermehrte Ausscheidung von Aminosäuren bei Basedowscher Krankheit gefunden. Abderhalden, v. Jacksch, Bergell und Blumenthal fanden dasselbe bei Diabetes[1]); Ignatowski und Halpern bei Leukämie; v. Jaksch, Mancini, Halpern, Frey bei schwerer Anämie.

Unter den Infektionskrankheiten zeichnet sich nach Ignatowski, Samuely, Simon und Friedr. v. Müller und Frey die Pneumonie durch eine Steigerung der Aminostickstoffausscheidung aus; die gleiche Erscheinung kommt nach v. Jacksch und Erben und Frey auch bei Typhus vor und soll sich ferner nach Erben bei Masern und Scharlach finden, was aber von Frey bestritten wird.

In der schon oben erwähnten Arbeit hat sich Frey mit den Aminosäuren des Harnes bei Leberkrankheiten befaßt. Schon seit den Untersuchungen von v. Frerichs wissen wir, daß bei der akuten gelben Leberatrophie eine sehr große Vermehrung der Aminosäuren des Harnes vorkommt. Dasselbe konnte Frey auch bei mehreren Fällen von Lebercirrhose konstatieren, bei denen sich sehr hohe prozentuale Werte ergaben, während absolut nur 0,5 g Aminosäuren ausgeschieden wurden. Auch ein Fall von Stauungsleber schied 0,56 g Aminostickstoff aus, entsprechend 6,2% des Gesamtstickstoffes und bei einem Fall von Amyloidentartung der Leber enthielt der Harn 6,6% und 0,6 g Aminostickstoff. Frey nimmt an, daß es sich bei dem oben angeführten Fall von Stauungsleber eigentlich schon um einen Übergang zur Cirrhose handelte; er kommt zu dem Schlusse, daß bei eingreifender Schädigung der Lebersubstanz eine schwere Schädigung des Stoffwechsels eintrete, die ihren Ausdruck unter anderem auch in der Erhöhung des Aminosäurenwertes im Harne finde. Eine Leberschädigung wäre nach der Meinung von Falk und Hesky auch die Ursache der Veränderungen des Chemismus, die die Untersuchungen der beiden Forscher in dem Harne von Graviden aufgedeckt haben. Sie fanden nämlich, daß in

[1]) Neuerdings berichten Labbé und Violle über Vermehrung des Aminostickstoffes im Harn pankreasdiabetischer Hunde. Compt. rend. **154**, 39. 1912.

73,2% der von ihnen untersuchten Fälle die Aminosäure-Ausscheidung 2—3 mal so groß war, als bei Gesunden, nicht Graviden. (Dieselbe Tatsache ist übrigens schon früher durch v. Leersum beobachtet worden.)

Da nun die Leberschädigung bekanntlich auch das hervorstehendste Merkmal des autoptischen Befundes bei der Eklampsie darstellt, so glaubten Falk und Hesky vermuten zu dürfen, daß die Untersuchung der Aminosäureausscheidung bei dieser Erkrankung zur Erklärung ihres Wesens beitragen könnte. Ihre darauf gerichteten Untersuchungen waren aber erfolglos.

Hingegen hat Schickele andere Resultate erhalten. Er hat drei Fälle von Eklampsie untersucht; bei einem fand er 13,4% Aminosäurestickstoff, also, wie er annimmt, 10 mal mehr als normal; in einem anderen Falle normale Verhältnisse und bei einem dritten Fall 4,8%, also ebenfalls eine erhöhte Ausscheidung. Auf Grund dieser Befunde kommt Schickele zu der Anschauung, daß die Eklampsie mit einer Vermehrung des Aminostickstoffes im Harne einhergehe. Er glaubte diese Resultate mit der histologisch nachweisbaren Schädigung des Leberparenchyms im Zusammenhang bringen und aus der Höhe der Aminostickstoffausscheidung einen Schluß auf die Schwere des Falles ableiten zu können. Nach Hofbauer finden sich im Harne der Eklamptischen Tyrosin und Leucin in größerer Menge.

Da Schickele auch bei puerperaler Sepsis und Carcinomkachexie eine Vermehrung des Aminosäurestickstoffes gefunden hat, folgert er, daß in diesen Fällen eine abnorme Produktion von Aminosäuren bestehe, es sich also dabei um einen intensiven Eiweißzerfall handle. Wir müssen aber zu der Arbeit von Schickele bemerken, daß seine Bestimmungen an willkürlich großen Teilportionen des Harnes angestellt wurden, nicht aber an der Tagesmenge, und besonders ist es unzulässig, aus den Verhältniszahlen zum Gesamtstickstoff auf eine tatsächliche relative Vermehrung des Aminostickstoffes Schlüsse zu ziehen, weil dabei den bedeutenden Tagesschwankungen der Gesamtstickstoffausscheidung und deren eventuelle Beeinflussung durch die Krampfanfälle nicht Rechnung getragen wird. Solche Folgerungen können nur gemacht werden, wenn Untersuchungen, die sich auf die Tagesmenge beziehen, gleichartige Verhältnisse ergeben. Ohne derartige Kontrollversuche kann die Untersuchung willkürlich abgegrenzter Portionen keine verwertbaren Zahlen liefern.

Über die Aminosäuren bei Epilepsie liegen bisher fast keine Angaben vor. Nur bei Kauffmann haben wir folgende zwei Bemerkungen gefunden:

Kauffmann schreibt (l. c. S. 36) „Tag nach einem Anfall: in 100 ccm Harn 0,023 g Aminostickstoff" (bestimmt nach Fischer und Bergell). Da die Tagesmenge des Harnes mit 1340 ccm angegeben

ist und 10,5 g Stickstoff ausgeschieden wurden, so berechnet sich ein Prozentgehalt von 0,3% Aminostickstoff.

Und ferner (l. c. 193) „Die Untersuchung auf Aminosäuren mit β-Naphthalinsulfochlorid hat im großen und ganzen ein negatives Resultat ergeben, denn die zuweilen gefundenen Stickstoffwerte sind sehr gering".

Am 4. Tage nach einem paralytischen Anfall konnte Kauffmann mittels β-Naphthalinsulfochlorid keine Aminosäuren isolieren. Auch bei nicht infektiöser Temperatursteigerung eines Paralytikers wurden (l. c. S. 50) keine Aminosäuren gefunden.

4. Versuchsergebnisse.

Unsere Versuche wurden angestellt an 6 Fällen von Epilepsie, 2 von progressiver Paralyse (der zweite eine juvenile), an einem von agonalen Krampfanfällen bei einem Abdominaltumor und einem von progressiver Epilepsie, der möglicherweise als tuberöse Sklerose mit Krampfanfällen aufzufassen ist. Die Krankengeschichten werden im Auszuge mitgeteilt.

Der besseren Übersicht halber sind die Resultate in den beiliegenden Tabellen zusammengestellt.

Den Untersuchungen an den Kranken möchten wir eine Versuchsreihe an einem körperlich gesunden Individuum voranstellen, einem Untersuchungsgefangenen, der sich zur Begutachtung in der Klinik befand. An dieser Versuchsperson wurde der Einfluß verschiedener Kost sowie der Zusammenhang zwischen Gesamtstickstoff- und Aminostickstoffausscheidung untersucht; es stehen uns in dieser Hinsicht noch eine Reihe von Erfahrungen zur Verfügung, von deren ausführlicher Mitteilung wir an dieser Stelle absehen zu können glauben, da sie teils nur den bei den angeführten Versuchen erhobenen Befund bestätigen, teils auf die hier zu besprechenden Erscheinungen weiterhin keinen Bezug haben.

Wie ein Blick auf die Tabelle A lehrt, bestätigen unsere Erfahrungen die Annahme von Frey nicht, der, wie wir oben sahen, eine konstante Aminosäureausscheidung innerhalb von 24 Stunden beobachtet zu haben angibt, die von der Gesamtstickstoffausscheidung unabhängig sein soll. Dadurch sollen nach Frey bei hoher Gesamtstickstoffausscheidung niedrige prozentuale Werte für die formoltitrierbare Stickstoffreaktion und umgekehrt bei niedrigen Stickstoffzahlen hohe Werte für den Aminostickstoff erhalten werden. Eine derartige Gleichmäßigkeit der Aminostickstoffausscheidung konnten wir nicht beobachten. Wir finden zwar eine ziemliche Konstanz der prozentualen Werte, nicht aber eine solche der absoluten 24stündigen Ausscheidung; die Prozentzahlen bewegen sich von einigen wenigen Ausnahmen abgesehen, zwischen 1,5% und 2% des Gesamtstickstoffes. Während also die Gesamt-

Tabelle A.

Datum	Harnmenge in 24 St. ccm	Harnmenge in den einzel. Portion. ccm	Gesamtstickstoff in 24 St. g	Gesamtstickstoff in den einz. Portion. g	Aminostickstoff in 24 St. g	Aminostickstoff in den einz. Portion. g	Aminostickstoff prozent. berech. in 24 St. %	Aminostickstoff prozent. berech. in den einz. Portion. %	Bemerkungen
26. V.	1570	—	9,0947	—	0,1868	—	2	—	—
27. V.	2300	—	15,4238	—	0,3220	—	2,1	—	—
28. V.	1140	—	7,2778	—	0,0479	—	0,65	—	Milchdiät
29. V.	2100	—	16,0524	—	0,3381	—	2,1	—	„
30. V.	1920	—	12,9293	—	0,2285	—	1,8	—	„
31. V.	1720	—	15,8058	—	0,3613	—	2,2	—	„
1. VI.	2500	—	14,9400	—	0,2625	—	1,8	—	Fleischkost
2. VI.	2330	—	15,2335	—	0,3340	—	2,1	—	„
9. VI.	990	—	6,9142	—	0,1525	—	2,2	—	Nur Tagesharn 12 St. Port.
10. VI.	1690	1000	15,6270	9,4929	0,2235	0,1269	1,52	1,3	Nachtharn
„	„	690	„	6,1341	„	0,0966	„	1,5	Tagesharn
15. VI.	2010	400	10,0649	1,7640	0,4101	0,0448	2,06	2,5	5 Portionen
„	„	280	„	2,6264	„	0,0480	2,06	1,6	—
„	„	180	„	2,0395	„	0,0419	„	2,4	—
„	„	350	„	fehlt	„	0,2022	„	fehlt	Eine Bestimm. ging verloren
„	„	860	„	3,6350	„	0,0737	„	2,01	—
16. VI.	2030	910	9,8213	2,7127	0,2222	0,0657	2,26	2,4	5 Portionen
„	„	340	„	1,9108	„	0,0299	„	7,5	—
„	„	190	„	1,2006	„	0,0194	„	1,6	—
„	„	140	„	0,9565	„	0,0085	„	0,88	—
„	„	490	„	3,0407	„	0,0387	„	1,27	—

stickstoffausscheidung je nach der Zeit und Nahrungsaufnahme recht erhebliche Schwankungen aufweist und der Aminostickstoff diese Schwankungen ziemlich getreu mitmacht, bleibt das Verhältnis dieses zum Gesamtstickstoff annähernd konstant.

Ein ganz analoges Verhalten haben Salomon und Saxl für den Oxyproteinsäurenstickstoff des Harnes feststellen können.

Wir möchten auf diese Feststellung besonderes Gewicht legen weil die Verhältnisse bei unseren kranken Versuchspersonen von den hier beobachteten wesentlich abweichen.

Des weiteren geht aus unserer Tabelle hervor, daß, wie wir schon oben bemerkten, die prozentualen Werte für den formoltitrierbaren Anteil des Harnstickstoffes in den zu beliebiger Zeit abgegrenzten Harnportionen annähernd gleich bleiben[1]). Diese Tatsache ist für uns deswegen von Bedeutung, weil sie den Schluß auf das Bestehen krankhafter Verhältnisse auch dann zuläßt, wenn nur ein Teil der 24stündigen Harnmenge untersucht werden konnte, uns also auch jene Versuche zu

[1]) Auch hier zeigt sich die Analogie zur Oxyproteinsäurenausscheidung.

verwerten erlaubt, bei denen im Anfall z. B. ein Teil des Harnes verloren gegangen war. Wir können diese Versuche um so mehr mit für unsere Schlußfolgerungen in Betracht ziehen, als sich die hierbei erhobenen Befunde mit denen der vollständigen Versuche decken. Endlich läßt sich aus unserer Tabelle entnehmen, daß zwischen Harnmenge und Aminostickstoff kein fester Zusammenhang besteht. So sehen wir z. B. bei einer Tagesmenge von 2500 ccm Harn (1. Juni) eine Ausscheidung von 0,2625 g Aminostickstoff, bei einer von 1720 ccm (am 31. Mai) hingegen eine solche von 0,3613 g; bei einer von 1140 ccm finden wir 0,0479 g, hingegen bei einer Harnmenge von 990 ccm 0,1525 g. Dies ist von Belang, weil man sonst angesichts der postparoxysmalen Polyurie an eine Ausschwemmung der Aminosäuren denken könnte.

Die nunmehr folgenden Tabellen geben die Versuche an den Kranken wieder. Besonders auffallende Abweichungen von den normalen Verhältnissen sind durch den Druck hervorgehoben.

I. Genuine Epilepsie und epileptische Anfälle bei Durahämatom.

Fall 1.

Krankengeschichte. Der Pat., 19 Jahre alt, Kaufmann, wird am 19. Juni 1911 im bewußtlosen Zustande von der Straße in die psychiatrische Klinik gebracht. Seit 10 Jahren leidet er an Anfällen, die seit 2 Jahren häufiger werden. Der Kranke war zu Hause sehr aufgeregt. Die Anfälle treten jetzt jede Woche auf und sind mit Bewußtlosigkeit verbunden, sie dauern ungefähr 20 Minuten. Klinische Diagnose: Epilepsie. An einem Tage hatte der Kranke in der Klinik 4 Anfälle.

Aus der Tabelle B können wir folgendes entnehmen:

I. An normalen, anfallsfreien Tagen bewegen sich die prozentualen Werte der Aminosäuren zwischen den Grenzen von 1,4% bis 2,7%.

II. Nach den Anfällen aber werden für den Aminosäurestickstoff folgende Prozentzahlen gefunden:

4,78%
2,9%
8,7%
9,4%
3,2%
2,1%
2,35%

III. Vor den Anfällen betragen die Aminosäuren:

28,0%
1,9%
4,36%
1,8%
2,1% des Gesamtstickstoffes.

Tabelle B.

Datum	24stünd. Harnmenge in ccm	Harnmenge vor dem Anfall	Harnmenge nach dem Anfall	Gesamtstickstoff in der Gesamtharnmenge g	Gesamtstickstoff vor dem Anfall g	Gesamtstickstoff nach dem Anfall g	Gesamt-Aminostickstoff g	Amino-N vor dem Anfall g	Amino-N nach dem Anfall g	Amino-N Gesamt-N in 24 St.	Amino-N Ges.-N vor dem Anfall	Amino-N Ges.-N nach dem Anfall	Bemerkungen
19. VI.	1300	280	380	2,8978	0,7409	1,0002	**0,7201**[1])	0,2089	0,0479	**24,7**	**28**	**4,78**	Nach dem Anfall vor dem Eintritt in die Klinik 2. Anfall in der Klinik
,,	,,	,,	640	,,	—	1,1568	,,	—	0,0126	,,	—	2,9	
20. VI.	90	obs.90	—	0,6615	0,6615	,,	0,0126	0,0126	-	1,9	1,9	—	Anfall. Harn n. d. Anfall verloren
21. VI.	276	—	—	7,1400	—	—	0,2659	—	—	**3,7**	—	—	Kein Anfall
22. VI.	900	—	—	7,9880	—	—	0,1449	—	—	1,81	—		,,
23. VI.	1350	—	—	8,3727	—	—	0,1229	—	—	1,7	—	—	,,
24. VI.	1380	—	—	8,5105	—	—	0,2036	—	—	2,39	—	—	,,
26. VI.	1380	—	—	9,0471	—	—	0,1770	—	—	1,9	—	—	,,
27. VI.	2160	—	—	14,1221	—	—	0,3512		—	2,48	—	—	,,
28. VI.	2100			7,6840	—	—	0,1911			2,5			,,
29. VI.	910	—	—	5,3410			0,0764	—		1,4			,,
30. VI.	1760	—	—	11,9880	—	—	0,2094	—		1,8	—		,,
1 VII.	1810		—	8,4225	—	—	0,1250	—	—	1,4	—		,,
2. VII,	1400			8,3500	—	—	0,1382			1,6		—	,,
3. VII.	1620	—		8,0246			0,2041	—	—	2,54			,,
4. VII.	1900	—	—	10,6666		—	0,2671			2,5	—	—	,,
5. VII.	1070	—		6,7251	—	—	0,1348			2,0			,,
6. VII.	1630	—	—	10,7026			0,2853			2,66			,,
7. VII.	1500	1010	490	8,3248	4,2844	4,0404	0,4405	0,0884	0,3522	**5,3**	2,0	**8,7**	Anfall
9. VII.	1380	—	—	10,1910	—	—	0,3188	—	—	**3,1**	—	—	Kein Anfall
10. VII.	1280	290	990	9,0600	1,5100	7,5500	0,2696	0,0270	0,2456	2,9	1,8	**3,2**	Anfall
11. VII.	1040	210	450	,,	1,5100	2,0490	0,3471	0,0270	0,0780	**4,1**	1,36	2,1	Zwei Anfälle
,,	,,	—	380	9,1680	—	2,5500	,,	—	0,2421	,,	—	**9,4**	Zweite Rubrik bespricht den Befund nach dem zweiten Anfall
12. VII.	1370	—	—	9,1680	—	—	0,2973	—	—	**3,2**	—	—	Kein Anfall
14. VII.	580	—	—	5,7327	—	—	0,1786	—	—	**3,1**	—	—	Nur Nacht-Harn untersucht
16. VII.	1420	750	490	10,0280	5,1030	4,9250	0,2372	0,1103	0,1270	2,2	2	2,35	Anfall

[1]) Die als pathologisch zu bezeichnenden absoluten und prozentualen Werte sind in dieser und den folgenden Tabellen durch den Druck hervorgehoben.

IV. An den anfallsfreien Tagen, die den Anfallstagen folgen, sind die Prozente der Aminosäuren;

3,7%
3,1%
3,2%

3,1%, also höher, als sonst an anfallsfreien Tagen, wenn kein Anfall vorhergegangen war.

Aus den Versuchen an dem Falle 1 können wir also folgende Schlüsse ziehen:

Nach den epileptischen Anfällen besteht häufig eine Vermehrung der Aminosäuren, welche aber zuweilen auch ausbleiben kann. (Die Zahlen 2,1%, 2,35%, 2,9% müssen wir als annähernd normal betrachten.)

Diese Vermehrung hält noch einen Tag lang nach dem Anfalle an und läßt sich sogar einmal an dem zweiten Tag nach dem Anfalle noch nachweisen.

Zuweilen kommt eine Vermehrung von Aminosäuren vor dem Anfall vor, die ganz besonders hoch sein kann (28%).

Dieser vorderhand isoliert dastehende Befund einer so starken relativen Vermehrung des Aminostickstoffes bedarf etwas näherer Betrachtung. Einen Versuchsfehler glauben wir, wie vor allem bemerkt sei, ausschließen zu können. Zunächst sei hervorgehoben, daß die Stickstoffausscheidung an diesem Tage ganz besonders niedrig ist und daß vermutlich, wie wir das auch bei anderen Harnbestandteilen sehen, die aufgefundene Regelmäßigkeit der prozentualen Werte bei so weitgehenden Schwankungen des Gesamtstickstoffes nicht mehr strenge gültig sein dürfte. Im übrigen sind derartige gelegentliche auffallende relative (und absolute) Vermehrungen eines Harnbestandteiles nicht so ganz selten. Wir erinnern an Przibram und Loewys[1]) Untersuchungen über das stickstoffhaltige Kolloid des Harnes, das normalerweise 1,2% des Gesamtstickstoffes ausmacht. Vermehrungen auf 4 und 6% sind als pathologisch anzusehen; doch finden sich gelegentlich auch Werte von 27,51, sogar von 37%. Wir betonen dies, da wir in diesem Befunde keinen Grund sehen, die weiter unten aufzuzählenden geringfügigeren Vermehrungen nicht als pathologisch aufzufassen. Übrigens muß noch angemerkt werden, daß der Kranke vor der Aufnahme einen oder vielleicht mehrere Anfälle gehabt hatte, die möglicherweise noch ursächlich für die Zunahme des Amino-Stickstoffes in Betracht kommen könnten.

Fall 2.

Krankengeschichte. Der Pat., ein 35jähriger Tagelöhner, wurde am 8. Juli 1911 zum 15. Male in die psychiatrische Klinik aufgenommen. Klinische Diagnose:

[1]) Münchner medizin. Wochenschr. 5. 1912.

Epilepsie und Alkoholismus. Krampfanfälle mit nachträglicher Benommenheit. Teilweise sehr erregt. Leidet an Anfällen seit dem Jahre 1898. Am 8. Juli freiwillig in die Klinik gekommen. Schwächlich, unsicher, aber zeitlich und örtlich gut orientiert. Starker Drang nach Alkohol. Später noch zweimal in der Klinik gewesen.

Tabelle C.

Datum	Gesamte Harnmenge ccm	Harnmenge vor dem Anfall ccm	Harnmenge nach dem Anfall ccm	Gesamt-Stickstoff g	Gesamt-Stickstoff vor dem Anfall g	Gesamt-N nach dem Anfall g	Gesamt-Amino-Stickstoff in 24 Std. g	Amino-Stickstoff vor dem Anfall g	Amino-Stickstoff nach dem Anfall g	Amino-N : Gesamt-N in 24 Std. %	Amino-N : Gesamt-N vor dem Anfall %	Amino-N : Gesamt-N nach dem Anfall %	Bemerkung
9. VII.	1750	1010	690	13,1876	8,2012	4,9864	0,3317	0,2540	0,0777	2,5	3,1	1,6	Anfall

Bei dem Fall 2 war leider nur eine Untersuchung möglich. Sie ergibt eine schwache Erhöhung der Prozente an Aminosäuren vor dem Anfall. Im Vergleich zu den Prozenten nach dem Anfall sogar ziemlich stark (3,1%). Man muß aber nicht aus dem Auge lassen, daß wir in diesem Falle normale Werte, d. h. also Werte von einem anfallslosen Tage nicht ermitteln könnten, was natürlich die Bedeutung der gefundenen Zahlen wesentlich beeinträchtigen muß und daß möglicherweise schon vor der Aufnahme ein Anfall stattgefunden haben kann.

Fall 3.

Krankengeschichte. Der Pat., ein 27jähriger Rechtspraktikant, starker Alkoholiker, hatte vor 7 Jahren eine luetische Infektion durchgemacht, die mit Quecksilber behandelt worden war, aber doch zu sekundären Erscheinungen geführt hatte. Pat. litt zweimal an Gonorrhöe und andauernd an starken Magenbeschwerden. Am 19. Oktober 1911, nachdem er sehr getrunken hatte, bekam er drei sehr starke epileptische Anfälle und einen heftigen Erregungszustand, der seine Einbringung in die psychiatrische Klinik notwendig machte. Die Anfälle wiederholten sich auch am 20. Oktober 1911, zu welcher Zeit auch unsere Versuche gemacht worden sind. Später wird der Kranke, als psychopathischer Alkoholiker, nach Eglfing übergeführt.

Klinische Diagnose: Psychopathie und Alkoholepilepsie.

Tabelle D.

Datum	Harnmenge ccm	Gesamt-Stickstoff g	Gesamt-stickstoff vor dem Anfall	Gesamt-N nach dem Anfall g	Gesamt-aminostick-stoff in 24 St. g	Aminostick-stoff vor dem Anfall	Amino-N nach dem Anfall g	Amino-N / Gesamt-N in 24 Stunden %	Amino-N / Gesamt-N vor dem Anfall	Amino-N / Gesamt-N nach d. Anfall %	Bemerkungen
20. X.	960	8,2581	fehlt	8,2581	**0,5130**	fehlt	**0,5130**	**6,6**	fehlt	**6,6**	Zwei Anfälle: Die beiden haben frühmorgens stattgefunden. Deshalb konnte der ganze Harn erst nach den Anfällen gesammelt werden
21. X.	600	6,7145	—	—	0,4160	—	—	**6,6**	—	—	Kein Anfall
22. X.	330	11,6620	—	—	0,2156	—	—	**1,2**	—	—	Anfall

Bei dem Fall 3 können wir eine starke Vermehrung von Aminosäuren (absolut mehr als 0,5 g, relativ 6,6%) nach einer Serie von Anfällen konstatieren; die vermehrte Ausscheidung dauert fast in derselben Stärke auch an dem nächstfolgenden Tage an, und erst an dem zweitfolgenden Tage sinkt die Menge der Aminosäuren zur Norm ab.

Fall 4.

Krankengeschichte. Der Pat., ein 44jähriger Tagelöhner, brach am 2. September 1911 zu Hause zusammen und wurde in ruhigem Zustande in die psychiatrische Klinik gebracht. Vater Alkoholiker, litt an Krämpfen. Pat. trank sehr viel. Nach der Einlieferung ein Anfall; sonst war Pat. ruhig. Klinische Diagnose: Alkoholismus mit Spätepilepsie.

Tabelle E.

Datum	Harnmenge in ccm	Gesamt-Stickstoff g	Gesamtamino-N g	Amino-N / Gesamt-N %	Bemerkung
7. IX.	1050	15,1292	0,3969	2,6	
13. IX.	1320	9,9792	0,4166	**4,1**	Keine Anfälle.
14. IX.	980	9,6589	0,2721	2,8	
15. IX.	1200	10,4329	0,2100	2,0	
18. IX.	1490	7,9685	0,1980	2,4	
19. IX.	1840	10,4840	0,2338	2,9	
21. IX.	1550	9,6782	**0,5447**	**5,5**	

Bei dem Kranken Fall 4, der während der ganzen Zeit unserer Untersuchungen keinen Anfall hatte, sehen wir dennoch ziemlich große Schwankungen der ausgeschiedenen Mengen von Aminosäuren. Während die meisten Tage eine Zahl von 2,2% bis 2,8% zeigen, finden wir an zwei Tagen Prozentzahlen von 4,1% und 5,5%; die absolute Menge von ausgeschiedenen Aminosäuren beträgt an dem zweiten der oben genannten Tage sogar 0,54 g also viel mehr als die von Frey als oberer Grenzwert angegebene Menge. Als Ergebnis der Untersuchung von Fall 4 wäre also eine gelegentliche Vermehrung der Aminosäuren des Harnes auch unabhängig von Anfällen zu verzeichnen.

Fall 5.

Krankengeschichte. Der Pat., ein 56jähriger Tagelöhner, wurde am 11. Oktober 1911 vom Krankenhaus r. d. I. zur psychiatrischen Klinik gebracht, bei der Aufnahme ist der Pat. ruhig, aber augenscheinlich fehlt ihm jegliches Verständnis für die Situation. Starker Alkoholismus anamnestisch festgestellt. Es besteht eine motorische Aphasie. Gleich nach der Aufnahme ein Anfall von Bewußtlosigkeit mit Zuckungen. Der Zustand bessert sich dann im allgemeinen und am 25. Oktober sind die Sprache und das Handeln wieder restituiert. Klinische Diagnose: Alkoholismus und traumatisches Durahämatom. (Am 7. Oktober war der Pat. an einem blutigen Streit in einer Kneipe beteiligt gewesen.)

Tabelle F.

Datum	Harnmenge	Gesamt-N	Gesamt-N nach dem Anfall	Gesamt-Amino-Stickstoff	Amino-Stickstoff nach dem Anfall	Amino-N / Gesamt-N	Amino-N / Gesamt-N nach dem Anfall	Bemerkungen
	ccm	g	g	g	g	%	%	
17. X.	950	9,3100	9,3100	0,1600	0,1600	1,6	1,6	Anfall
18. X.	460	4,3080	4,3080	0,2000	0,2000	**4,65**	**4,65**	Anfall
19. X.	720	6,8440	—	0,4276	—	**6,0**	—	kein Anfall
20. X.	1070	9,2426	—	0,2200	—	2,5	—	kein Anfall

Zu der Tabelle F müssen wir bemerken, daß hierbei an Anfallstagen nur die Untersuchungen des postparoxysmalen Harnes gemacht worden sind; dies wurde dadurch bedingt, daß der Patient nur nachts Anfälle hatte, so daß der Nachtharn schon als postparoxysmaler Harn anzusehen war; eine eigentliche präparoxysmale Portion wurde bei diesem Versuche nicht abgegrenzt. Aus der Untersuchung des Falles 5 können wir entnehmen, daß nach dem ersten Anfall nichts Abnormes zu bemerken ist, nach dem zweiten aber am 18. Oktober eine starke Vermehrung der Aminosäuren bis 4,65% eintritt, die an dem nächstfolgenden anfallsfreien Tage sogar noch ansteigt und eine Höhe von 6% erreicht; sie sinkt am zweitfolgenden Tage bis zur Norm ab.

Fall 6.

Krankengeschichte. Der Pat., ein 20jähriger Schreiner, wurde am 10. März 1908 zum ersten Male durch seine Mutter seiner Anfälle wegen in die psychiatrische Klinik gebracht. Schon als Kind litt er an Fraisen, im Jahre 1908 traten die Anfälle auf, zuerst in dreiwöchentlichem Intervalle, dann alle 14 Tage, zuletzt zweimal täglich. Die Anfälle gehören, soweit man dies der Beschreibung entnehmen konnte, zweifellos der Epilepsie an. Am 18. Juli 1910 wurde er zum zweiten Male aus dem Krankenhause wegen eines epileptischen Erregungszustandes in die Psychiatrische Klinik eingebracht. Seine Anfälle sind nicht stärker geworden, es gesellt sich zu ihnen aber auch eine andere Art von krampfartigen Anfällen, ohne Bewußtseinstrübung, die durch vorherige Erregung hervorgerufen werden und die damals zur Diagnose Hysterie Anlaß gaben. Am 29. Novemder 1910 wird er in die Klinik zum drittenmal eingebracht, nunmehr sind die Anfälle schon so häufig, daß sie dreimal täglich auftreten; sie dauern jetzt 10 Minuten bis 1 Stunde. Die Diagnose schwankte damals wieder zwischen Epilepsie und Hysterie. Auch dei dem vierten Aufenthalt in der Klinik (1. März 1911) wurde er als hysterischer Epileptiker angesehen; es fiel eine gewisse Stumpfheit auf. Am 10. April 1910 kommt er wegen seiner Anfälle zum fünften Male in demselben Zustande zur Klinik. Zum sechsten Male wurde er in einem ähnlichen Zustande am 6. Juni 1911 in die Klinik gebracht, wobei die klinische Diagnose entschieden auf Epilepsie lautete. Die Anfälle waren jetzt häufiger, schwerer und typischer, nach denselben ist Pat. stets benommen. Er wurde in die Anstalt überführt.

Tabelle G.

Datum	Harnmenge in ccm	Gesamtstickstoff g	Gesamtamino-N g	Amino-N / Gesamt-N %	Bemerkungen
1. VI.	1022	14,6048	0,3696	1,9	4 Anfälle
2. VI.	2650	16,2110	0,3235	**3,18**	2 Anfälle
8. VI.	1750	8,4615	0,2695	**3,18**	1 Anfall
9. VI.	2870	14,5050	0,4422	3,0	1 Anfall
10. VI.	2450	10,5640	0,3259	3,0	1 Anfall
10. VI.	2250	12,5685	0,2853	2,2	keine Anfälle

Beim Fall 6 finden wir ebenfalls eine zwar nicht ständige und nicht sehr hohe Vermehrung der Aminosäuren. Die Zahlen sind hier 3% und 3,18%, einmal nach 4 Anfällen aber nur 1,9%. Man muß aber hervorheben, daß die Prozentzahlen sich nicht auf den postparoxysmalen oder präparoxysmalen Harn beziehen, sondern auf die ganze 24stündige Menge; dieser Umstand verkleinert zwar die Resultate, läßt aber im Vergleich mit anderen Fällen vermuten, daß hier wahrscheinlich dieselben Verhältnisse, wie bei jenen vorliegen, das heißt, bei Untersuchung in gesonderten Portionen wäre wahrscheinlich eine größere Vermehrung zu finden gewesen.

Wenn wir also die Ergebnisse unserer Untersuchungen an Fällen von genuiner Epilepsie und verwandten Krankheiten überblicken, so können wir feststellen, daß vor den Anfällen zuweilen, nach denselben mit größerer Regelmäßigkeit die Ausscheidung an Aminosäuren gesteigert ist.

Die Vermehrung der Aminosäuren kann noch einen Tag nach dem Anfalle fortdauern, um dann wieder auf die Norm zu sinken.

II. Progressive Paralyse.

Fall 7.

Krankengeschichte. Der Pat., ein 46jähriger Maurer, wurde am 23. April 1911 von seiner Frau in die Klinik gebracht. Klinische Diagnose: Progressive Paralyse. Am 28. Januar 1911 nach einem Anfalle erkrankt. Desorientiert; häsitierende Sprache; merklich in deprimierter Stimmung. Wassermannsche Reaktion im Blut und Cerebrospinalflüssigkeit positiv.

Tabelle H.

Datum	Harnmenge in ccm	Gesamt-Stickstoff g	Gesamtamino-N g	Amino-N / Gesamt-N %	Bemerkungen
20. V.	1100	15,4154	0,2847	1,8	Milchkost
21. V.	1310	17,4050	0,2751	1,8	Milchkost
23. V.	1285	16,5969	0,2069	1,5	Milchkost
24. V.	1270	15,7253	**0,8979**	**6,0**	10g Nanucleinicum
25. V.	1560	22,3176	0,4321	1,9	Milchkost
26. V.	2000	18,5360	0,2870	1,6	Milchkost
28. V.	1250	15,7500	0,2716	1,8	Milchkost

Der Fall 7 betrifft einen Paralytiker, der während unserer Versuche keinen Anfall gehabt hat und bei Milchdiät untersucht wurde. Die Aminosäureausscheidung zeigt im allgemeinen keine Abweichungen von der Norm, und die prozentualen Werte an Aminosäuren liegen durchwegs in Grenzen von 1,5% bis 1,9%. Nur an dem Tage, an welchem ihm eine Menge von 10 g Natrium nucleinicum verabreicht wurde, steigt der Aminosäurenwert bis zu 6% und erreicht eine absolute Höhe von 0,89 g. Diese Untersuchung ist ziemlich wichtig mit Rücksicht auf die folgende Beobachtung, doch wollen wir hier schon bemerken, daß sich bei anderen ebenfalls paralytischen Kranken derartige Ausschläge nicht regelmäßig fanden[1]).

Fall 8.

Krankengeschichte. Der Pat., ein 12jähriger Knabe, wurde am 18. August 1909 in die Klinik aufgenommen. Bei der Aufnahme wurde konstatiert, daß der Pat. in der Schule keine Fortschritte machte; seit $2^1/_2$ Jahren Anfälle, 6—8 mal am Tage. Seit einem halben Jahre Sprachlähmung. Letztens Zuckungen bei den Anfällen, auch Wutanfälle. Abnahme des Gedächtnisses, Merkstörung, Zittern; Störungen des Ganges und der Schrift. Opticusatrophie. Keratitis parenchymatosa. Wassermannsche Reaktion in Spinalflüssigkeit und Blut positiv. Klinische Diagnose: Juvenile Paralyse.

Seit Dezember 1909 bekommt er subkutane Injektionen von Natrium nucleinicum in allmählich steigenden Dosen, so daß schließlich ein Gramm Natrium nucleinicum jeden 3. Tag verabreicht wurde. Unter dem Einfluß der Einspritzungen scheint sich der Zustand des Pat. psychisch und physisch zu bessern. Er wird lebhaft, spricht viel, versteht, was man ihm sagt und ist hinreichend orientiert. Hingegen scheinen die Störungen der Sprache und des Ganges sich eher zu verschlimmern. Die Anfälle dauern fort, und zwar treten sie jeden Tag auf; das Maximum sind 4 Anfälle. Neben den größeren eigentlichen Krampfanfällen mit Zuckungen, wobei der Kranke zu Boden fällt, kommen auch Attacken von Petit-Mal-Charakter vor.

In der Zeit unserer Untersuchungen wurde aber auch sein psychischer Zustand wiederum schlimmer; der Pat. wurde viel weniger lebhaft, schaute teilnahmslos vor sich hin und auch die körperlichen Krankheitssymptome nahmen zu.

In der Zeit vom 3. August bis 17. August wurden die Einspritzungen eingestellt, um deren Einfluß auf die Untersuchungen auszuschalten.

Aus der Tabelle J wären folgende Zahlen hervorzuheben. An anfallsfreien Tagen finden wir:

4% am Tage nach einer Injektion,
3,5% am Injektionstage,
1,9%, 2,85%, 2,5% an injektionsfreien Tagen.

[1]) Noch nicht veröffentlichte Versuche aus dem Laboratorium der Klinik. Manchmal zeigt sich ein ganz eigenartiges Verhalten des Aminostickstoffes nach Nucleindarreichung, auf das hier nicht eingegangen werden kann. Es wird diese Frage gelegentlich in anderem Zusammenhange zu erörtern sein.

Tabelle J.

Datum	24stündige Harnmenge in ccm	Harnmenge vor dem Anfall ccm	Harnmenge nach dem Anfall ccm	Gesamt-N in 24 Stunden g	Gesamt-N vor dem Anfall g	Gesamt-N nach dem Anfall g	Gesamt-Aminostickstoff g	Amino-N vor dem Anfall g	Amino-N nach dem Anfall g	Amino-N / Gesamt-N %	Amino-N / Gesamt-N vor dem Anfall %	Amino-N / Gesamt-N nach dem Anfall %	Bemerkungen
22. VII.	915	700	215	7,5451	4,7227	2,8223	**0,6487**	**0,4410**	0,2077	**8,4**	**9,3**	**7,2**	Anfall.
23. VII.	280	110	170	fehlt	fehlt	fehlt	0,0192	0,0012	0,0180	—	—	—	Anfall, Injektion.
25. VII.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Kein Anfall, Injektion.
27. VII.	760	—	—	6,0861	—	—	0,2475	—	—	**4,0**	—	—	Kein Anfall.
28. VII.	270	140	130	3,7255	1,1775	2,5480	0,2097	0,0309	0,1688	**4,6**	2,6	**6,6**	Anfall, Injektion.
1. VIII.	665	390	95	7,3273	3,4507	0,7670	0,2852	0,0792	0,1870	**4,05**	2,3	2,5	Zwei Anfälle: 1 Harnportion vor dem Anfall; nach dem ersten Anfall. 2. nach dem zweiten Anfall.
	,,	—	180	,,	—	3,1096	,,	—	0,1870	,,	—	**5,85**	
2. VIII	570	—	—	7,3899	—	—	0,1477	—	—	1,9	—	—	Kein Anfall.
3. VIII.	550	—	—	4,5083	—	—	0,1579	—	—	**3,5**	—	—	Kein Anfall, Injektion.
5. VIII.	750	370	380	6,5795	2,3500	4,3295	0,1752	0,0640	0,1112	2,7	2,7	2,7	Anfall.
7. VIII	650	125	175	6,1248	1,4380	2,1241	0,2013	0,0674	0,0675	**3,5**	**4,6**	**3,6**	2 Anfälle. Verteilung
	,,	—	350	,,	—	2,5627	,,	—	0,0564	,,	—	—	ebenso wie am 1. VII.
8. VIII.	150	150	—	2,0370	2,0370	—	0,1260	0,1260	—	**6,1**	**6,1**	2,2	Anfall. Nur der präparoxysmale Harn wurde untersucht.
9. VIII.	360	—	360	3,0978	—	0,9919 2,1059	0,0935	—	0,0255 0,0670	2,85	—	2,5 **3,2**	Nach dem Anfall vom 8. VIII. nur postmaroxysmaler Harn. Nachtportion vom 9.—10. VIII., die zu der 24stündigen Menge gehört, ging verloren; Harn in zwei Portionen geteilt.
10. VIII.	1000	—	—	11,4480	—	—	0,2908	—	—	2,85	—	—	Kein Anfall.
11. VIII.	690	—	—	5,2164	—	—	0,1304	—	—	2,5	—	—	Kein Anfall.
12. VIII.	700	260	190	5,5725	1,3210	1,4076	0,1097	0,0308	0,4389	2,2	2,3	**3,1**	Zwei Anfälle,
	,,	—	250	,,	—	2,8445	,,	—	0,0350	,,	—	1,2	Nach dem zweiten Anfall.

Vor den Anfällen finden wir:

9,3% am injektionsfreien Tage,
2,6% „ Injektionstage,
2,3% „ „
2,7% „ „
4,6% „ „
6,1% „ „

Nach den Anfällen finden wir:

7,2%
6,6% am Injektionstage
5,85%
1,2%
2,7%
2,2%
3,2%

Die Untersuchungen von Harnportionen, die zwischen 2 Anfällen (in 24 Stunden) ausgeschieden wurden, ergaben:

2,5% und 3,1%.

Im allgemeinen kann man also bemerken, daß die Ausscheidung von Aminosäuren nach der Einstellung der Injektionen sinkt, woraus man vielleicht einen Einfluß der Injektionen auf die Vermehrung der Aminosäuren entnehmen könnte. Aber auch nach der Einstellung der Injektionen war eine Vermehrung der Aminosäuren zu beobachten und zwar ebenso vor (6,1%), wie nach den Anfallen (3,1%). Wenn man nun von den Injektionen absieht, so kann man mit Sicherheit konstatieren, daß die Anfälle eine bemerkbare Störung in der Ausscheidung der Aminosäuren hervorrufen, indem sie teilweise prä-, teilweise postparoxysmal eine Erhöhung derselben verursachen.

III. Tuberöse Sklerose (?)

Fall 9.

Krankengeschichte. Die 31jährige Pat. wird am 18. November 1910 durch die Familienangehörigen eines Erregungszustandes wegen in die Psychiatrische Klinik gebracht. Mit 16 Jahren erkrankte sie an Anfällen, die in den letzten Jahren sich vermehrten und oft 6—7 mal in 24 Stunden auftraten. Die Kranke ist stumpf, zeigt Perseverationen, Sprach- und Schriftstörungen. Es besteht eine Erschwerung der Auffassung und Benennung, ferner Apraxie. Wassermannsche Reaktion in Blut und Spinalflüssigkeit negativ. Die klinische Diagnose der Krankheit war unklar. Hirntumor, Paralyse und luetische Epilepsie wurden abgelehnt. Die Möglichkeit, daß es sich um eine tuberöse Sklerose handeln könnte, war zu erwägen. Dem Zustandsbilde nach ist der Fall als eine progrediente, zur Demenz führende Epilepsie zu bezeichnen.

Der Zustand der Pat. in der Klinik verschlimmerte sich; die Stumpfsinnigkeit nahm zu; die Anfälle wiederholten sich in unregelmäßigen Intervallen. Die Anfälle haben meist einen tonischen Charakter mit Zuckungen am ganzen Körper und Bewußtlosigkeit. Die genauere Krankengeschichte und ausführliche Begründung

der klinischen Diagnose mitzuteilen, ist hier nicht der Ort. Es sei nur darauf hingewiesen, daß in letzter Zeit mehrfach Fälle von tuberöser Sklerose bekannt geworden sind, bei denen die Erkrankung erst nach dem Kindesalter manifest geworden ist.

Tabelle K.

Datum	Gesamt-Harnmenge	Gesamt-Stickstoff	Gesamt-N vor dem Anfall	Gesamt-N nach dem Anfall	Gesamt-Aminostickstoff	Amino-N vor dem Anfall	Amino-N nach dem Anfall	Amino-N / Gesamt-N	Amino-N / Gesamt-N vor dem Anfall	Amino-N / Gesamt-N nach d. Anfall	Bemerkungen
	ccm	g	g	g	g	g	g	%	%	%	
11. X.	150	2,8640	—	2,8640	0,1740	—	0,1740	**6,09**	—	**6,09**	Postparoxysmaler Harn
12. X.	247	3,1280	—	—	0,2075	—	—	**6,6**	—	—	kein Anfall
14. X.	630	5,9090	—	—	0,1850	—	-	**3,1**	—	—	kein Anfall
17. X.	440	4,5399	4,5399	—	0,4401	0,4401	—	**9,6**	**9,6**	—	Präparoxysmaler Harn
18. X.	375	4,3625	4,3625	—	0,0781	0,0781	—	**3,3**	**3,3**	—	Präparoxysmaler Harn
19. X.	1290	8,8012	—	8,8012	0,3431	—	0,3431	**4,35**	—	**4,35**	Postparoxysmaler Harn
21. X.	1550	8,4850	—	—	0,3450	—	—	**4,05**	—	—	kein Anfall

Auch bei diesem Falle von fraglicher tuberöser Sklerose ist eine Vermehrung der Aminosäuren sowohl nach, wie vor dem Anfall zu konstatieren: und zwar vor dem Anfalle 9,6% und 3,3%; nach dem Anfalle 6,09% und 4,35%. Die Vermehrung nach dem Anfall dauert ein oder zwei Tage an, so daß die Aminostickstoffausscheidung nur langsam sinkt und erst am 3. Tage nach dem Anfalle annähernd zur Norm zurückkehrt.

Es sei hierbei bemerkt, daß das postparoxysmal vermehrte Ammoniak in diesem Falle schneller zur Norm absank als die Aminosäuren.

IV. Agonale Krämpfe bei Krebskachexie.

Fall 10.

Krankengeschichte. Die Pat., eine 50jährige Schuhmachersgattin, wurde am 16. Oktober 1911 in erregtem Zustande in die Klinik gebracht. Die körperliche Untersuchung ergibt einen großen Abdominaltumor. Im Jahre 1899 litt sie an Metritis. Seit mehreren Jahren psychische Störungen. Das Zustandsbild ist im wesentlichen das einer manisch gefärbten, inkohärenten Erregung. Sub finem treten zwei Krampfanfälle ein, die mit klonischen Zuckungen besonders der Gesichtsmuskulatur begannen, worauf allgemeine tonische Krämpfe folgten. Es wurde an die Möglichkeit einer Urämie gedacht, um so mehr, als im Harn Spuren von Eiweiß nachweisbar waren. Die Blutuntersuchung nach Obermayer-Popper (Indikanprobe) fiel jedoch negativ aus. Klinische Diagnose: psychische Störung bei Krebskachexie. Autoptischer Befund: Carcinom des Darmes und des Netzes. Nieren frei. Im Gehirn weder makroskopisch noch mikroskopisch Tumormetastasen nachweisbar; das histologische Bild entspricht schweren agonalen Veränderungen (Prof. Alzheimer).

Tabelle L.

Datum	Harnmenge	Gesamt-N	Gesamt-N vor dem Anfall	Gesamt-N nach dem Anfall	Gesamt-Aminostickstoff	Amino-N vor dem Anfall	Amino-N nach dem Anfall	Amino-N / Gesamt-N	Amino-N / Gesamt-N vor dem Anfall	Amino-N / Gesamt-N nach d. Anfall	Bemerkungen
	ccm	g	g	g	g	g	g	%	%	%	
19. X.	670	4,2679	4,2679	—	0,1780	0,1780	—	4,1	4,1	—	12Std. Harnmenge vor dem Anfall. Nach zwei Anfällen.
20. X.	120	1,6178	—	1,6178	0,1200	—	0,1200	7,4	—	7,4	

Aus der Tabelle können wir ebenso wie aus vorigen Fällen eine starke Vermehrung der Aminosäuren nach den Krampfanfällen im Vergleich zu den an Gesunden beobachteten Werten konstatieren. Man muß aber bemerken, daß die Resultate an sich zweifelhaft sein könnten, weil über das Verhalten des Aminostickstoffs in der Agone nichts bekannt ist. Allerdings begann der eigentliche Verfall und das prämortale Koma erst an dem Tage nach dem letzten Anfalle.

V. Zusammenfassung.

Fassen wir die in den obenstehenden Tabellen dargestellten Versuchsergebnisse zusammen, so können wir folgendes über die Aminostickstoffausscheidung bei Krampfanfällen sagen:

Krampfanfälle, gleichgültig ob sie auf dem Boden der genuinen Epilepsie entstehen oder dem Jacksonschen Typus angehören, ziehen sehr häufig eine Vermehrung der formoltitrierbaren Stickstofffraktion des Harnes nach sich. Immerhin kommt es vor, daß diese Erscheinung ausbleibt. Ob ein Zusammenhang zwischen der Schwere der Krampfanfälle und der Vermehrung des Aminostickstoffes besteht, läßt sich nicht sagen. Es ist übrigens im allgemeinen mißlich, derartige Zusammenhänge oder deren Fehlen anzunehmen, weil die Stärke eines Anfalles schwer abzuschätzen ist.

In der präparoxysmalen Phase kommt es nicht selten zu einer erheblichen Vermehrung des Aminostickstoffes. Gelegentlich wird auch eine Zunahme desselben beobachtet, ohne daß ein Krampfanfall eingetreten wäre.

Wir haben uns nun zu fragen, welche Ursache und welche Bedeutungen den oben dargelegten Befunden zukommen kann.

In dem Abschnitte über Methodik haben wir bereits auseinandergesetzt, daß wir an und für sich keinen Grund haben, die Gesamtmenge des formoltitrierbaren Stickstoffes als aus Aminosäuren bestehend anzusehen, daß vielmehr auch andere Substanzen bei dieser Titration mitbestimmt werden. Neben den freien Aminosäuren könnten in erster Linie die Polypeptide in Betracht kommen; und dies um so

mehr, als die Untersuchungen von S. Loewe eine Zunahme der adialysablen Fraktion des Harnes dargetan haben.

Aus dem normalen Harne hatten Pregl sowie Abderhalden und Pregl eine peptidartige Substanz isoliert, deren hydrolytische Spaltung folgende Produkte lieferte: Leucin, Alanin, Glykokoll, Glutaminsäure, Phenylalanin und vielleicht auch Asparaginsäure. Sehen wir von dem zweifelhaften Befunde der Asparaginsäure ab, so berechnet sich das Molekulargewicht dieses Peptides aus normalem Harn mindestens auf etwa 520; es wird aber wahrscheinlich ein Vielfaches davon betragen. Es ist die Meinung ausgesprochen worden, daß dieses Peptid mit der sog. Oxyproteinsäure identisch sei; dieser kommt nach Bodzinski und Gottlieb eine elementare Zusammensetzung von $C_{43}H_{82}N_{14}O_{31}$ zu, was ein Molekulargewicht von 1290 ergeben würde.

Wir wissen nun nicht, wieviel Aminogruppen in diesem komplexen Molekül frei sind, so daß sie der Formolanlagerung zugänglich sein können.

Wenn je eine formoltitrierbare Aminogruppe einem Molekül von 520 bzw. 1290 entspricht, so wäre die Menge des Aminostickstoffes mit 36 oder sogar mit 91 zu multiplizieren, um die Menge des vorhandenen Peptides zu erhalten, unter der Voraussetzung, daß der ganze bestimmbare Aminostickstoff dem Peptid angehöre. Nun sind ja tatsächlich im normalen Harne freie Aminosäuren nicht nur mittels Formoltitration, sondern auch auf andere Weise, wenn auch in geringerer Menge, nachweisbar. Aber auch hier müßte ein Teil des formoltitrierbaren Stickstoffes auf Rechnung des Peptids gesetzt werden. Vernachlässigen wir nun die normalerweise vorhandene Menge an Peptid und nehmen wir an, daß der Ausfall der Formoltitration des normalen Harnes allein durch die freien Aminosäuren bestimmt werde, so können wir die Zunahme an formoltitrierbarem Stickstoff in dem pathologischen Harn zur Grundlage einer Berechnung machen, die uns einen Anhaltspunkt für die Beurteilung der Natur der fraglichen Stoffe geben kann.

Wir können nämlich die auf diese Weise berechnete Peptidmenge vergleichen mit der Zunahme der Kolloide des Harnes nach Krampfanfällen, wie sie in den Tabellen von Loewe verzeichnet ist. Dabei müssen wir uns aber vor Augen halten, daß die aus unserer Berechnung resultierenden Zahlen unbedingt zu niedrig ausfallen müssen. Denn 1. sind die den obigen Verhältniszahlen zugrunde gelegten Molekulargewichte sicher viel zu klein, und 2. gibt die Formoltitration bei Polypeptiden immer zu niedrige Werte.

Der höchste Wert, den S. Loewe für die adialysable Harnfraktion nach Krampfanfällen fand, beträgt für 24 Stunden 2,300 g; ein Wert von 5,512 wurde einmal während eines epileptischen Dämmerzustandes, aber unabhängig vom Anfall (der mehrere Tage zuvor erfolgt war) und

nach einer Reihe von Tagen, an welchen dieser Wert nicht erreicht worden war, beobachtet. Ebbecke fand bei einem Fall für das Adialysat 3,108 g. Der Wert von 2,3 entspricht (unter Zugrundelegung des Molekulargewichtes von 520) 0,0638 g Aminostickstoff, unter Zugrundelegung des Molekulargewichtes von 1290 sogar nur 0,0252 g; der Wert von 3,108 ergibt 0,863 bzw. 0,0343 g; dem, wie gesagt, nicht unmittelbar nach einem Anfall beobachteten Höchstwert von 5,512 entsprächen 0,153 bzw. 0,0605 g Aminostickstoff.

Die in unseren Versuchen beobachteten Höchstwerte an Aminostickstoff an Anfallstagen betragen 0,648 g, und an den Tagen, an welchen eine Vermehrung festgestellt werden konnte, finden wir häufig Zahlen wie 0,3 und 0,4 g. Unsere Prozentzahl können wir leider nicht zu den Resultaten Loewes in Beziehung setzen, weil in den Tabellen dieses Autors die Gesamtstickstoffausscheidung nicht angegeben erscheint.

Die Differenz zwischen den auf diese Weise berechneten und den beobachteten Werten für die Aminostickstoffraktion würden natürlich noch größer ausfallen, wenn man nicht die gesamte Ausscheidung an adialysablen Substanzen, sondern nur deren Zunahme der Rechnung zugrunde legen würde.

Eine andere Berechnung gestattet eine nach Abschluß unserer Untersuchungen erschienene Arbeit von Browinski und Dombrowski[1]), die an den Bariumsalzen der Oxyproteinsäuren den Gehalt an Aminostickstoff festgestellt haben. Diese Autoren finden, daß die Antoxyproteinsäure keinen Aminostickstoff enthält, die Alloxyproteinsäure 6—8%, die Oxyproteinsäure 38,8%. Berechnen wir aus Loewes Höchstwerten die Menge Aminostickstoff, die darin vorhanden sein kann, wenn die adialysablen Stoffe ausschließlich aus Oxyproteinsäure bestehen (was sicherlich nicht zutrifft), so ergibt sich allerdings ein Wert von 0,89 g Aminostickstoff. Daß aber die Oxyproteinsäuren für das Adialysat des Harnes wahrscheinlich sehr wenig ins Gewicht fallen, ergibt sich aus dem Phosphorgehalt des letzteren. Die Oxyproteinsäuren sind sämtlich phosphorfrei.

Wir haben diese Berechnungen angestellt, um alle Möglichkeiten berücksichtigt zu haben[2]).

Es erscheint also als zumindest nicht unwahrscheinlich, daß die Zunahme der formoltitrierbaren Stickstoffraktion im wesentlichen nicht auf der Anwesenheit von Peptiden, sondern auf dem Auftreten größerer Mengen von Aminosäuren beruht. Im Zusammenhang mit dieser Er-

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chemie **77**, 92. 1912.

[2]) Es soll übrigens die Ausscheidung der Oxyproteinsäuren Gegenstand einer besonderen Untersuchung werden. Hier soll nur bemerkt werden, daß zumindest bei der progressiven Paralyse eine Vermehrung des formoltitrierbaren Stickstoffes ohne gleichzeitige Steigerung der Oxyproteinsäureausfuhr beobachtet werden kann.

scheinung mag auch der Befund von bleischwärzendem Schwefel im postparoxysmalen Harn stehen, den Kauffmann gelegentlich erhoben hat (obwohl Allers dies nicht bestätigen konnte). Bleischwärzender Schwefel tritt im Harn bekanntlich bei der Cystinurie auf, da das Cystin die Sulfhydrylgruppe enthält. Kauffmann konnte zwar Cystin nicht isolieren, es mag sein, daß dasselbe in komplexer Bindung vorhanden war. Bei Cystinurie treten auch Aminosäuren (und Diamine) im Harn auf. So hat Moreigne Tyrosin und Leucin im Harne von Cystinurikern nachweisen können, und letzthin haben Ackermann und Kutscher Lysin aufgefunden. Im allgemeinen läßt sich also die Cystinurie als eine Störung der weiteren Oxydation (Desaminierung) der Aminosäuren ansehen. Es ist daher begreiflich, daß bei einer Vermehrung der Aminosäuren gelegentlich auch bleischwärzender Schwefel im Harne auftreten kann.

Wollen wir also annehmen, daß die gefundene Vermehrung des formoltitrierbaren Stickstoffen zum größeren Teil auf dem Auftreten freier Aminosäuren im Harne beruhe, so erhebt sich die weitere Frage, welche Erklärung wir für diese Erscheinung geben können.

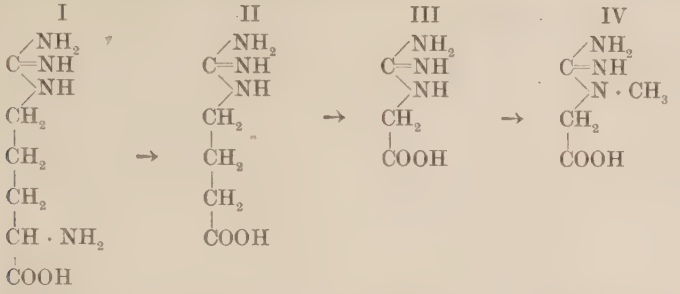
Bei den folgenden Betrachtungen wird es sich empfehlen, zunächst die gelegentlich auftretende Zunahme des Aminostickstoffes im präparoxysmalen Harne außer acht zu lassen und allein die im postparoxysmalen zu berücksichtigen.

Da wir über eine genauere chemische Charakterisierung der mit der Formoltitration bestimmten Substanzen einstweilen nicht verfügen, so erscheinen 2 Wege als gangbar, um zu einem annähernden Verständnisse der in Rede stehenden Störung zu gelangen. Wir können erstens die Bedingungen untersuchen, unter denen eine Zunahme des Aminostickstoffes im Harne beobachtet wird und zweitens die bereits bekannten Veränderungen des Stoffwechsels der postparoxysmalen Periode daraufhin prüfen, ob sie geeignet wären, eine Vermehrung des Aminostickstoffes hervorzurufen. Dabei müssen wir uns aber vor Augen halten, daß eigentlich nur das Verhalten des Stoffwechsels bei der Epilepsie, nicht aber das bei Jacksonschen Anfällen und jenen der Paralyse usw. genauer studiert ist. In seinem Sammelreferat gruppiert Allers die postepileptischen Störungen des Stoffwechsels wie folgt:

1. Die Sauerstoffverarmung und die durch sie gesetzte Acidose mit ihren Folgeerscheinungen.
2. Die Kreatinurie.
3. Die Vermehrung der endogenen Purinsubstanzen des Harnes.
4. Die Vermehrung des organisch gebundenen Phosphors (vielleicht auch des Schwefels) und der Harnkolloide.

Unter Berücksichtigung der Struktur des Kreatins und Kreatinins würde man an Beziehungen der Vermehrung dieser Stoffe zu der des

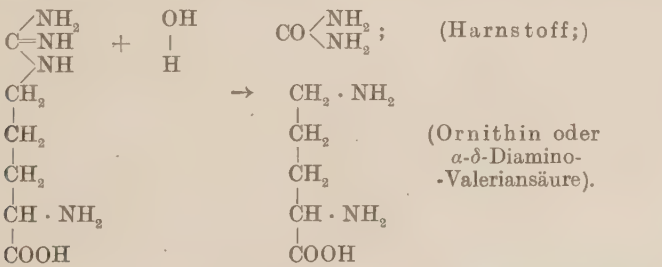
Aminostickstoffes denken können. Knoop hat für die Entstehung von Kreatins aus einer Aminosäure, und zwar dem Arginin folgendes Schema aufgestellt:



Arginin- od. α Amino-δ-Guanidino--valeriansäure; — γ Guanidino--Buttersäure; — Guanidino--essigsäure od. Glykocyamin; — Methyl-Guanidino--essigsäure od. Kreatin.

Daß das Glykocyamin (III) im tierischen Organismus in Kreatin überzugehen vermag, hatte schon Jaffé dargetan. Dieser Autor allerdings will eine Entstehung des Kreatins auf dem oben abgebildeten Wege nicht anerkennen, weil er weder bei erhöhtem Eiweißzerfall, noch durch subkutane Injektionen von Arginin eine Zunahme des Harnkreatins und -kreatinins erzielen konnte. Folin aber hat darauf aufmerksam gemacht, daß man Grund habe, einen exogenen und einen endogenen Kreatin- (bzw. Kreatinin-)Stoffwechsel zu unterscheiden. Dieser Unterscheidung entspricht es auch, daß Achelis nicht imstande war, durch Verfütterung von Methylguanidin eine Vermehrung des Kreatins und Kreatinins zu erhalten.

In den meisten Geweben wird das Arginin durch das von Kossel und Dakin beschriebene Ferment, die Arginase einer andersartigen Aufspaltung unterworfen.



Eine derartige Spaltung macht natürlich eine Entstehung von Kreatin unmöglich. Besonders reich an Arginase ist die Leber. Hingegen fehlt dieses Enzym in den Muskeln; in diesen vermag sich also die oben geschilderte Bildung von Kreatin aus einem Spaltungsprodukte des Eiweißes abzuspielen.

Es wäre demnach folgende Hypothese möglich: Bei der enormen Muskeltätigkeit im epileptischen und epileptiformen Krampfanfall zerfällt Muskeleiweiß. Dieser Eiweißzerfall führt einerseits zur Entstehung von Kreatin und Kreatinin in bedeutender Menge, andererseits werden Zerfallsprodukte direkt mit dem Harne ausgeschieden. Für diese letztere Erscheinung kann man wohl die Sauerstoffverarmung verantwortlich machen, die eine weitere Zerstörung der Spaltungsprodukte hintanhält.

Eine Bestätigung fände diese Hypothese darin, daß bei Gewebseinschmelzungen aller Art Aminosäuren im Harn auftreten können; ferner darin, daß Oxydationshemmungen mit einer Zunahme der Aminosäurefraktion einhergehen. In erster Linie beziehen wir uns dabei auf die Phosphorvergiftung. Der Phosphor (auch Arsen, Antimon, Eisen und Quecksilber) hindert nach der Annahme von Loewi das Protoplasma an der Verwertung des Sauerstoffes. Wir haben in der Einleitung eine Reihe von Beobachtungen (lange nicht alle bekannten) aufführen können, welche über das Auftreten von Aminosäuren im Harne phosphorvergifteter Menschen und Tiere berichten. Es sind Leucin, Phenylamin, Tyrosin, Lysin, Glykokoll und Arginin gefunden worden. Ferner hat A. Loewy bei Sauerstoffmangel in höheren Regionen eine Ausscheidung bis zu 3,7 g Aminosäuren in 24 Stunden beobachten können.

Es wäre denkbar, daß auch die postparoxysmale Vermehrung der Harnkolloide, insoweit diese in peptidartigen Stoffen bestehen, auf die gleiche Ursache zurückzuführen wäre.

Wiewohl sich hier ein plausibler Zusammenhang ergibt, der eine Einordnung der Vermehrung des Aminostickstoffes in die sonstigen Stoffwechselerscheinungen der postparoxysmalen Periode zuläßt, müssen wir noch einen zweiten Punkt berücksichtigen, nämlich die Möglichkeit einer Beziehung der von uns gefundenen Erscheinung zu der postparoxysmalen Steigerung der Harnsäure (und Purinbasen)-Ausfuhr.

An und für sich gibt uns die Struktur der Purine recht wenig Anhaltspunkte, an einen solchen Zusammenhang zu denken.

Von Aminopurinen ist im Harn das Adenin (6-Aminopurin) und das Epiguanin (7-Methyl-2 amino-6 oxypurin) durch Krüger und Salomon aufgefunden worden: und zwar konnten aus 10 000 ccm Harn 3,54 g Adenin und 3,40 g Epiguanin isoliert werden, also ganz verschwindend kleine Mengen. Es ist kaum denkbar, daß diese Stoffe nach einem Krampfanfalle eine derartige Vermehrung erfahren sollten, daß sie für die Formoltitration in Betracht kämen[1]). Dagegen haben wir die Beobachtung gemacht, daß Verfütterung von Natrium nucleini-

[1]) Uns ist übrigens keine Arbeit bekannt, die sich eingehender mit den Reaktionen zwischen Aminopurinen und Formaldehyd befassen würde.

cum gelegentlich zu einer Steigerung des Aminostickstoffwertes Anlaß geben kann. Dadurch wird die Vermutung nahegelegt, daß auch die postparoxysmale Zunahme des formoltitrierbaren Stickstoffes mit der Steigerung der Purinausscheidung zusammenhängen könnte. Nun ist allerdings zu bedenken, daß die Vermehrung der Harnsäure in der postepileptischen Periode wesentlich auf Kosten des endogenen Purinumsatzes geschieht. Daher läßt die Beeinflussung der Aminostickstoffausscheidung durch die exogene Purinzufuhr nicht ohne weiteres einen Schluß auf die Bedeutung der endogen vermehrten Purinausscheidung zu. Denn exogener und endogener Purinstoffwechsel sind, wie wir wissen, in weiten Grenzen voneinander unabhängig und gehorchen verschiedenen Gesetzen.

Es ist ferner zu bemerken, daß bei einer größeren Reihe von Kranken, an welchen Stoffwechselversuche vorgenommen wurden, — Paralytikern, Epileptikern und Depressiven — ein solcher Einfluß nicht oder nur selten beobachtet werden konnte. Es handelt sich keinesfalls um einen gesetzmäßigen Zusammenhang.

Es ist natürlich möglich, daß hier noch unbekannte Wechselbeziehungen obwalten. Man könnte auch daran denken, die von Tintemann beobachtete präparoxysmale Steigerung der Harnsäureausscheidung mit der gelegentlich von uns gefundenen Vermehrung des Aminostickstoffes vor den Anfällen zu verknüpfen. Über die Art einer solchen Wechselbeziehung können wir uns aber einstweilen keine Vorstellung machen.

Mit Sicherheit können wir nur behaupten, daß die nach Einführung von Natrium nucleinicum auftretende Zunahme des formoltitrierbaren Stickstoffes nicht durch eine Ausscheidung von Spaltungsprodukten der Nucleinsäure bedingt sein kann, weil deren Menge durchaus unzureichend ist, da von dem exogen zugeführten Nucleinstickstoff nur ein Bruchteil, selbst bei gestörtem Nucleinstoffwechsel, in den Harn übergeht, die größere Menge aber zu Harnstoff umgewandelt wird. Wir wollen hier noch hervorheben, daß

1. die postparoxysmale Polyurie für die Vermehrung der Aminosäuren nach dem Anfalle keine Rolle spielen kann, weil ein Zusammenhang zwischen Harnmenge und Aminostickstoffausscheidung nicht besteht (s. oben Tabelle A);

2. die nicht seltene Temperatursteigerung bei und nach Krampfanfällen für die in Rede stehende Erscheinung belanglos sein dürfte, da einfaches Fieber nach Gent keine Vermehrung des Aminostickstoffes nach sich zieht.

Wir glauben also nach allem die Annahme für gerechtfertigt halten zu dürfen, daß die postparoxysmale Vermehrung des formoltitrierbaren Stickstoffes auf der Oxydationsstörung und dem Gewebszerfall beruhe, und glauben einen Zusammenhang mit der Kreatin- und Kreatinin-

ausscheidung vermuten zu dürfen. Diese Hypothese aber kann nur für die postparoxysmale Zunahme des Aminostickstoffes Gültigkeit beanspruchen. Wir finden aber in unseren Protokollen sowohl gelegentlich eine präparoxysmale Steigerung, als einmal eine von Anfällen unabhängige Schwankung der Aminostickstoffausscheidung.

Was die letztere anbelangt, so begegnen wir einer ähnlichen Erscheinung auch bei der Ausscheidung des organisch gebundenen Phosphors (Loewe), und auch auf anderen Teilgebieten des Stoffwechsels sind gewisse Schwankungen von einigen Autoren beschrieben worden (Alessi und Pierri). Es mag ja sein, daß manchmal eine „epileptische Revolution" sozusagen sich im Organismus abspielt, ohne daß es zum Anfall kommt; es wäre dann die im Intervall gefundene Erhöhung des Aminostickstoffes der präparoxysmalen Vermehrung gleichzusetzen, da wir ja die postparoxysmale mit der Muskeltätigkeit und der Sauerstoffverarmung in Zusammenhang zu bringen versuchten.

Die präparoxysmale Vermehrung zu erklären, stößt auf erhebliche Schwierigkeiten. Wir wissen von den Stoffwechselveränderungen der präparoxysmalen Periode nur sehr wenig.

Die Annahme Kauffmanns, es bestehe bereits vor dem Anfalle eine Oxydationsstörung, hat sich als unhaltbar erwiesen. Es muß bemerkt werden, daß wir vorderhand keinen Grund haben, in der präparoxysmalen Zunahme der formoltitrierbaren Stickstoffreaktion und in der Zunahme derselben nach dem Krampfanfalle die gleiche Erscheinung zu erblicken. Auch die ätherlöslichen Säuren werden, wie wir sahen, vor und nach dem Anfalle in vermehrter Menge ausgeschieden und doch hat es den Anschein, als handle es sich in beiden Fällen um verschiedene Substanzen. Denn während der Rückstand des sauren Ätherextraktes aus dem postparoxysmalen Harne überwiegend aus Milchsäure besteht, läßt sich diese in dem Extrakt des präparoxysmalen Harnes nicht nachweisen.

Eine fruchtbare Diskussion der Frage nach der Natur des Aminostickstoffes im präparoxysmalen Harn scheint uns bei dem derzeitigen Stande unserer Kenntnisse nicht durchführbar. Hingegen möchten wir hervorheben, daß sich aus unseren Versuchen ein neuerlicher Hinweis auf das Bestehen von Stoffwechselstörungen vor dem Krampfanfalle ergibt.

Wie sich diese Veränderungen in der präparoxysmalen Phase bei paralytischen Anfällen gestalten, vermögen wir nicht zu sagen. Denn der Kranke, dessen Anfälle wir untersuchten, litt an einer juvenilen Paralyse. Wenn nun auch die nosologische Identität der progressiven Paralyse der Erwachsenen und der auf heredosyphilitischen Basis entstehenden juvenilen Paralyse über jeden Zweifel erhaben ist, so bestehen doch im klinischen Bilde allerlei Unterschiede, die sich zum Teil

auch in der Form der Krampfanfälle geltend machen. Es stehen die Krampfanfälle der juvenilen Paralyse in ihrer Form den epileptischen Anfällen vielfach näher als die paralytischen Anfälle des Erwachsenen.

Wir möchten schließlich noch einer möglichen Bedeutung der Aminosäureausscheidung der postparoxysmalen Periode gedenken, auf die schon Allers kurz hingewiesen hat; es könnten nämlich die Aminosäuren in Betracht kommen für die postparoxysmale Polyurie. Diese Polyurie ist nun zwar zunächst eine Folge der präparoxysmalen Retention von Flüssigkeit, wie sie Rohde beschrieb. Es ist aber auffallend, daß die Polyurie so schnell nach dem Anfalle einsetzt, wiewohl wir nach der Auffassung von Allers eine Säurequellung der Nieren und daher eine Herabsetzung von deren Sekretionsvermögen anzunehmen haben. Glässner hat nun dartun können, daß den Aminosäuren eine intensive diuretische Wirkung zukommt. Man könnte also vermuten, daß diese Substanzen auf die Ausscheidung der Nieren nicht ohne Einfluß bleiben und bei der Entstehung der postparoxysmalen Polyurie eine Rolle spielen.

Wenn wir zum Schluß das Wesentliche aus unseren Versuchen und Erörterungen überblicken, so ergibt sich die nachstehende

Zusammenfassung.

1. An Anfallstagen beobachtet man bei Krampfanfällen verschiedenster Ätiologie eine Vermehrung des formoltitrierbaren Harnstickstoffes.

2. Diese Vermehrung wird in der Regel nach den Anfällen, zuweilen aber auch, und sogar in beträchtlicher Stärke, vor den Anfällen gefunden. Auch unabhängig von Anfällen tritt gelegentlich eine Zunahme dieser Stickstofffraktion ein.

3. Die postparoxysmale Vermehrung hängt wahrscheinlich von der Oxydationsstörung und der Muskeltätigkeit ab. Wir können mit einiger Berechtigung sie auf eine Zunahme von Aminosäuren beziehen.

4. Die präparoxysmale Vermehrung und die intervallären Schwankungen sind einstweilen nicht zu deuten.

Literaturverzeichnis.

Abderhalden und Pregl, Zeitschr. f. phys. Chem. **46**, 19.

Allers, Tatsachen und Probleme der Stoffwechselpathologie in ihrer Bedeutung für die Psychiatrie auf Grund neuerer Arbeiten. Journ. f. Psychol. u. Neurol. **16**, 1910.

— Ergebnisse stoffwechselpathologischer Untersuchungen an Geisteskranken. I. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. (Ref.) **4**, 1912.

— Zur Theorie der postepileptischen Albuminurie. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. (Orig.) **8**, 361. 1912.

Bodzinski und Gottlieb, Centralbl. f. med. Wissensch. 1897, S. 577 (vgl. auch Töpfer, ebenda 1897, S. 705).
Embden und Marx, Über das Glykokoll des normalen Harnes. Hofm. Beitr. **11**, 308.
Falk und Hesky, Über Ammoniak-, Aminosäuren- und Peptid-Stickstoff im Harn Gravider, Zeitschr. f. klin. Med. **71**, 1911.
Folin, Americ. Journ. of Physiol. **13**, 116. 1905.
Frey und Gigon, Über quantitative Bestimmungen des Aminosäuren-Stickstoffes im Harne mittels Formoltitrierung. Biochem. Zeitschr. **22**, 309. 1908.
Frey, W., Zur Diagnostik der Leberkrankheiten. Zeitschr. f. klin. Med. **72**, 1911.
Gent, Über das Vorkommen von Aminosäuren im Harne fiebernder Kranken usw. Inaug.Diss. Straßburg 1905.
Halpern, Zur Frage der Stickstoffverteilung in pathologischen Zuständen Zeitschr. f. klin. Med. **50**, 355. 1903.
v. Jaksch, Über die Verteilung der stickstoffhaltigen Substanzen im Harne des kranken Menschen. Zeitschr. f. phys. Chem. **40**, 123.
Jaffé, Zeitschr. f. phys. Chem. **48**, 430. 1906.
Kauffmann, Beiträge zur Pathologie des Stoffwechsels bei Psychosen. II. Die Epilepsie. Jena 1908.
— Beiträge usw. I. Die progressive Paralyse. Jena 1907.
Krüger und Salomon, Zeitschr. f. phys. Chem. **26**, 350.
Knoop, ebenda **67**, 495. 1910.
Loewe, S., Untersuchungen über Harnkolloide von Epileptikern und Geisteskranken. Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych. (Orig.) **7**, 73. 1911.
Loewi,Handb. d. Path. d. Stoffw. (v. Noorden) Berlin **2**, 693. 1907.
Loewy, A., Deutsche med. Wochenschr. **31**, 1809. 1905.
Mancini, Aminosäuren im normalen und path. Harne. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **6**, 332.
Mohr und Beuttenmüller, Methodik der Stoffwechseluntersuchungen. Wiesbaden 1911.
Fr. v. Müller, Über die Lösungsvorgänge bei der croupösen Pneumonie. Verh. d. naturf. Ges. Basel 1901.
Neubauer, Über den Abbau der Aminosäuren. Biochem. Handlex. (Abderhalden) **4** (I) 1911.
Pregl, Pflügers Arch. **75**, 57.
Rohde, Deutsches Arch. f. klin. Med. **95**, 1908.
Samuely, Zur Frage der Aminosäuren im normalen und pathol. Harn. Zeitschr. f. phys. Chem. **47**, 376.
Simon, Über die Lösungsvorgänge bei croupöser Pneumonie, Deutsch. Archiv f. klin. Med. **70**, 604. 1901.

Lebenslauf.

Georg Lucian Kempner wurde am 12. März 1886 als Sohn des Schriftstellers Stanislaus Alexander Kempner zu Warschau geboren. Von 1896 bis 1905 besuchte er das philologische Gymnasium zu Warschau. Im Wintersemester 1905/06 war er als außerordentlicher Hörer der Philosophie an der k. k. Jajellonischen Universität zu Krakau inskribiert. Nach Ablegung des Abiturіums am Gymnasium zu Krakau studierte er dort 1906/07 Medizin, bezog dann 1907 die Universität München, wo er bis zum Abschlusse seiner Studien verblieb.

Druck der Spamerschen Buchdruckerei in Leipzig.